

DAB肝癌発生過程における酵素学的研究

著者	佐藤 俊一
号	194
発行年	1963
URL	http://hdl.handle.net/10097/17821

氏 名 さ とう しゅん いち
佐 藤 俊 一

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 8 年 3 月 2 6 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項

研 究 科 , 専 攻 の 名 称 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科

内 科 学 系

学 位 論 文 題 目 DAB 肝 癌 発 生 過 程 に お け る 酵 素 学 的 研 究

指 導 教 官 東 北 大 学 教 授 山 形 敏 一

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 山 形 敏 一

東 北 大 学 教 授 菊 地 吾 郎

東 北 大 学 教 授 赤 崎 兼 義

論文内容要旨

I・緒言

肝癌発生過程で、どのように肝及び血清酵素活性値の変動が生ずるかの検討は、臨床診断学的意味からも又発癌機構の解明のためにも重要な意義を有する。この点を明らかにするためDAB肝癌発生過程において次のような実験方法により各種酵素活性値を測定した。

II・実験方法

Wistar Ratの雄に0.06%のDABを含むオリエンタルMF飼料を与えた投与群とMF飼料のみを与えた対照群に分け、3日、1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 42週間飼育後にそれぞれ6匹づつ瀉血死させ、肝及び血清の酵素活性値を測定して対照と比較検討した。測定した酵素はglutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), alkaline phosphatase (ALP), acid phosphatase (ACP), glucose-6-phosphatase (G6P), aldolase (ALD) 及びarginase (ARG), の7種であり、測定方法はそれぞれ、Sigma-Frankel法, Huggnis-Talalayの吉川、細谷の変法, Swanson法, Bruns法及びGreenberg法である。

III・実験成績

DAB肝癌発生過程を組織学的に、障害期(8週迄)、線維増生期(12~20週)、再生期(20~24週)及び肝癌発生期(24週以降)に分け、これにもとずいて酵素活性値の変動を比較検討した。以下対照との比較においてその成績をのべる。1) GOTは肝では障害期に約3/4に減少したのち一時回復し、ついで線維増生期に再び約3/4に減少したのち、再生期には再び回復し、肝癌発生期に至つても非癌部では減少をみない。しかし癌部では約1/2に減少した。血清ではこの変動と並行して、障害期に約5倍、線維増生期に約6倍、肝癌発生期に約1.5倍に増加した。2) GPTは肝では障害期に約3/4に減少し一時回復し、線維増生期に再び約3/4に減少するが、この減少は再生期にも回復せず、そのまま肝癌発生期に至り、非癌部で約1/2、癌部で約1/4に減少した。血清ではこの変動とほぼ並行して、障害期に約4倍、線維増生期に約12倍、肝癌発生期に約2倍に増加した。3) ALPは肝では障害期に約2倍に増加し、一時回復するが、線維増生期に再び約3倍に増加し、再生期には再び回復し肝癌発生期に至り、非癌部で約2倍、癌部で約3倍に増加した。血清では変動をみない。4) ACPは肝ではDAB投与の初期と再生期及び肝癌発生期に減少した。血清では肝癌発生期に増加した。5) G6Pは肝では障害期に約3/4に減少し、一時回復するが、線維増生期に再び約3/4に減少し、再生期にも約1/2に減じたまま肝癌発生期に至り非癌部で約1/2、癌部で約1/4に減少した。血清では変動をみない。6) ALDは肝では障害期に約1/2に減少するが、そのち回復し、線維増生期及び再生期には変動をみない。肝癌発生期には非癌部

で約3/4, 癌部で約1/2に減少した。血清では変動をみない。7) ARGは肝では障害期に約1/2に減少し, その回復し, 線維増生期にも減少をみないが再生期には約1/2に減少した。肝癌発生期には非癌部では減少をみないが, 癌部では約1/2に減少した。血清では肝癌発生期に約2倍に増加した。

Ⅲ・考 按

GOT, GPTは癌細胞で著明に減少するとの報告が多いが, 私の成績も同様であつた。GreenはDAB肝癌発生過程で肝では直線的に減少し, 肝癌で正常の1/2になるというが, 私の実験では組織学的所見と並行して波動的に変動した。障害期, 線維増生期に肝で減少し, 血清で増加するのは組織学的所見よりみて肝実質障害によるもので, 本酵素の逸脱的態度のあらわれと推定される。発癌時の変動は単なる肝実質障害のみでは説明がつかないが, 血清での増加は診断学的にも意義がある。GOT, GPTに変動の差のあるのは代謝機序, 細胞内分布などの差も関係あると考えられる。ALPは癌細胞で増加することは諸家の報告と一致し, その原因は不明であるが, Fodorらは腫瘍の増殖性と関係あるというが, 西村はむしろ代謝の差とみるべきであるといっている。G6Pは, WeberらはDAB肝癌発生過程においては肝でしだいに減少し, 肝癌ではさらに著明な減少をみているが, 私の実験でも同様であつた。このことはWeberらによればfetal rat liverの活性減少と考え合せ未熟細胞の特徴で, Greensteinの仮説をうらづけるものといっている。障害期, 線維増生期における肝での減少はGOT, GPTと同様に, 肝実質障害によると考えられる。ALDは癌細胞ではSibleyらによれば正常肝と差はなく, 今留は増加をみているが, 私の実験では減少した。SibleyらはALDの腫瘍細胞での産生も考えられるといっているが, 私の実験では逆の成績を示した。障害期の肝での減少は肝実質障害によると考えられる。ARGは癌細胞で著明に減少するとの諸家の報告と一致した。ACPは変動が少いとの報告が多いが, 私の実験では肝癌発生期に肝で減少した。

V・結 論

1) DAB肝癌発生過程を障害期, 線維増生期, 再生期及び肝癌発生期の四期に分けた。2) 障害期には肝でGOT, GPT, G6P, ALD, ARGは減少し, ALPは増加したが, ACPは変動を示さず, 血清ではGOT, GPTが著明に増加した。3) 線維増生期には肝でGOT, GPT, G6P, G6Pは減少し, ALPは増加したが, ALD, ARG, ACPは著変を示さず, 血清ではGOT, GPTが増加した。4) 再生期には肝でGOT, ALP, ALDは著変を示さず, GPT, G6P, ARG, ACPは減少し, 血清では著変をみなかつた。5) 肝癌発生期には肝では非癌部においてGPT, G6P, ALD, ACPは減少し, ALPは増加したが, GOT, ARGは変動を示さなかつた。癌部ではGOT, GPT, G6P, ALD, ARG, ACPとも非癌部以上に著明に減少し, ALPは逆に増加した。血清ではGOT, GPT, ARGの増加を認めた。6) 各酵素活性値は, 障害期, 線維増生期及び肝癌発生期の各期間にわたり一定した減少又は増加の傾向をたどるものではなく, むしろ上述の各期間相互の間でもそれぞれ差があり, 又各期間の移行部では正常に回復するものもみとめられ, したがって各期間及び各酵素につき各々特異性があるものと考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文において著者は、肝癌発生過程でどのように肝及び血清酵素活性値の変動が生ずるかの検討は、臨床診断学的意味からも又発癌機構の解明のためにも重要な意義を有するが、この点を明らかにするためDAB肝癌発生過程において各種酵素活性値を測定し、同時に観察した組織学的変化と比較検討し、次の結論を得ている。

- 1) DAB肝癌発生過程を障害期、線維増生期、再生期及び肝癌発生期の四期に分けた。
 - 2) 障害期には肝でGOT, GPT, G6P, ALD, ARGは減少し, ALPは増加したがACPは変動を示さず、血清ではGOT, GPTが著明に増加した。
 - 3) 線維増生期には肝でGOT, GPT, G6Pは減少し, ALPは増加したがALD, ARGACPは著変を示さず、血清ではGOT, GPTが増加した。この期には線維増生と共に肝実質障害が強くみられ、従つて酵素の変動は主として肝実質障害によるものと考えられる。
 - 4) 再生期には肝でGOT, ALP, ALDは著変を示さず, GPT, G6P, ARG, ACPは減少し、血清では著変をみとめなかつた。
 - 5) 肝癌発生期には肝では非癌部においてGPT, G6P, ALD, ACPは減少し, ALPは増加したが、GOT, ARGは変動を示さなかつた。癌部で欠GOT, GPT, G6P, ALD ARG, ACPとも非癌部以上に著明に減少し, ALPは逆に増加した。血清ではGOT, GPT ARGの増加を認めた。
 - 6) DAB肝癌発生過程での酵素活性値は単調に増加又は減少を示すものではなく、障害期、線維増生期及び肝癌発生期の各時期の組織学的変化とはほぼ並行して変動を示すもので、しかもこれらの各時期の間に正常に回復する時期が認められた。しかし再生期には正常に回復しない酵素も存在し、各時期相互の間にもそれぞれ差があり、従つて各時期及び各酵素につき、それぞれ特異性があり、このことは生化学的には勿論診断学的にも意義のあることである。
- したがつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。